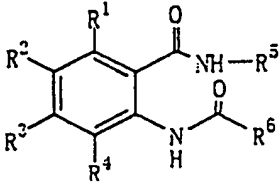
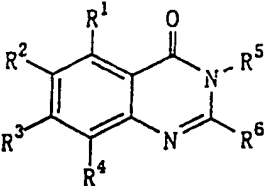
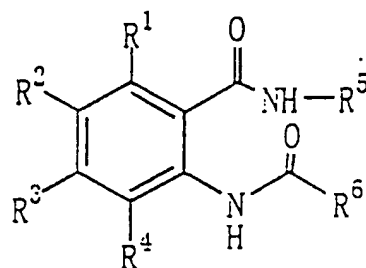




| | | |
|---|---|---|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07D 239/90, 239/91</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO97/08153</p> <p>(43) 国際公開日 1997年3月6日(06.03.97)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02388</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月26日(26.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/221518 1995年8月30日(30.08.95) JP 特願平7/232146 1995年9月11日(11.09.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 宮田一義(MIYATA, Kazuyoshi)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町斎田字浜端南58-1 ライトビル302号 Tokushima, (JP) 黒木保久(KUROGI, Yasuhisa)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚189-5 ヴィラセゾン205号 Tokushima, (JP) 堺 恭大(SAKAI, Yasuhiro)[JP/JP] 〒779-02 徳島県鳴門市大麻町松字東バ31 Tokushima, (JP)</p> | <p>津田可彦(TSUDA, Yoshihiko)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜127 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 キナゾリン-4-オン誘導体の製造方法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A novel process comprising cyclizing a compound represented by general formula (1), wherein R¹, R², R³ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, etc.; R⁵ represents phenyl, etc.; and R⁶ represents lower alkyl, etc., by treating with a halogenated trialkylsilane in the presence of a base to thereby give a series of quinazolin-4-one derivatives represented by general formula (2), wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each as defined above, which are useful as drugs and intermediates in the synthesis thereof in a high yield while suppressing the formation of by-products.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(2)</p> </div> </div> | | |

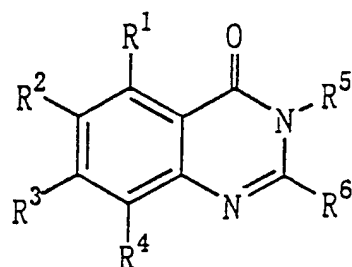
(57) 要約

本発明は、一般式



[式中R¹、R²、R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基他を、R⁵はフェニル基他を、R⁶は低級アルキル基他をそれぞれ示す。]

で表される化合物に、塩基の存在下、ハロゲン化トリアルキルシランを作用させて環化反応を行うことを特徴とする、一般式



[式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は上記に同じ。]

で表される、医薬品乃至その合成中間体として有用な一連のキナゾリン-4-オン誘導体を、高収率で且つ副生成物の生成を抑制して製造可能とする新しい方法を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-------------|----|-------------|----|------------|
| AL | アルバニア | DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | PL | ポーランド |
| AM | アルメニア | DK | デンマーク | LC | セントルシア | PT | ポルトガル |
| AT | オーストリア | EE | エストニア | LK | セイロン | RO | ルーマニア |
| AU | オーストラリア | ES | スペイン | LR | リベリア | RU | ロシア連邦 |
| AZ | アゼルバイジャン | FI | フィンランド | LS | レソト | SD | スーダン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | FR | フランス | LT | リトアニア | SE | スウェーデン |
| BB | バルバドス | GB | イギリス | LV | ラトヴィア | SG | シンガポール |
| BE | ベルギー | GR | ギリシャ | MC | モナコ | SI | スロベニア |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ギニア | MD | モルドヴァ共和国 | SK | スロバキア |
| BG | ブルガリア | HU | ハンガリー | MG | マダガスカル | SN | セネガル |
| BJ | ベナン | IE | アイルランド | MK | マケドニア旧ユーゴスラ | SZ | ス威士ジランド |
| BR | ブラジル | IL | イスラエル | ML | マリ | TD | チャド |
| BY | ベラルーシ | IS | アイスランド | MN | モンゴル | TG | トーゴ |
| CA | カナダ | IT | イタリア | MR | モーリタニア | TJ | タジキスタン |
| CF | 中央アフリカ共和国 | JP | 日本 | MW | マラウイ | TM | トルクメニスタン |
| CG | コンゴ | KE | ケニア | MX | メキシコ | TR | トルコ |
| CH | スイス | KG | キルギスタン | NE | ニジェール | TT | トリニダード・トバゴ |
| CI | コート・ジボアール | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NL | オランダ | UA | ウクライナ |
| CM | カメルーン | KR | 大韓民国 | NO | ノルウェー | UG | ウガンダ |
| CN | 中国 | KZ | カザフスタン | NZ | ニュージーランド | US | アメリカ合衆国 |
| CU | キューバ | | | | | UZ | ウズベキスタン |
| CZ | チェコ共和国 | | | | | VN | ヴェトナム |

明 細 書

キナゾリン－４－オン誘導体の製造方法

技 術 分 野

本発明は、キナゾリン－４－オン誘導体、特に糖尿病
5 治療剤等の医薬化合物の合成中間体として、或いはそれ
自体糖尿病治療剤有効成分として有用な、新しいキナゾ
リン－４－オン誘導体の製造方法に関する。

従 来 技 術

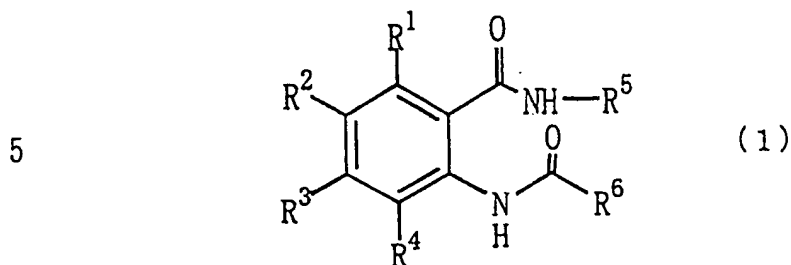
従来よりキナゾリン－４－オン誘導体の製造方法とし
10 ては、例えば J. O r g. C h e m. , 4 1 (1 0) ,
1 7 6 3 (1 9 7 6) に記載の方法が、一般に知られて
いる。該方法は、ジアミド誘導体を加熱して環化するも
のであるが、加熱温度が 2 5 0 ℃以上と高温であるため、
得られるキナゾリン－４－オン誘導体の収率が極めて低
15 くなり、副生成物も多くなる欠点がある。

従って、本発明の目的は医薬品乃至その合成中間体と
して有用な一連のキナゾリン－４－オン誘導体を、より
高収率で且つ副生物の生成を抑制して、製造可能とする新
しい方法を提供することにある。

20 本発明者らは、鋭意研究の結果、上記目的が下記方法
により達成されることを見いだし、ここに本発明を完成
するに至った。

発 明 の 開 示

即ち、本発明は、一般式

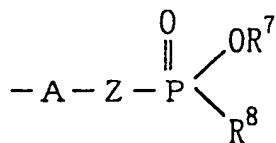


〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基、N-低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基又はハロゲン置換低級アルキル基を、 R^5 は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の 1 ～ 3 個を有することのあるフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基又は低級アルキニル基を、 R^6 は低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アルキル基もしくは基

10

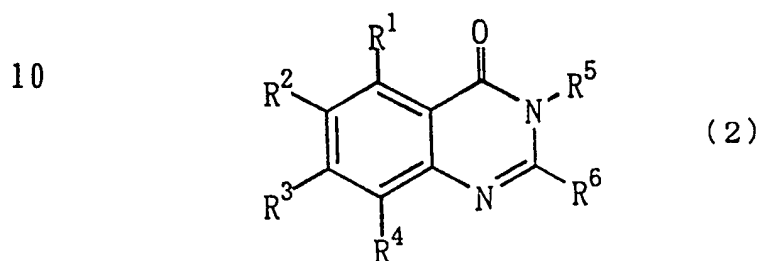
15

20



(式中 A は酸素原子又は単結合を、Z は低級アルキレン基を、R⁷ は低級アルキル基を、R⁸ は低級アルコキシ基、フェニル基又はフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基を表す) を
 5 有することのあるフェニル基をそれぞれ示す。]

で表される化合物に、塩基の存在下、ハロゲン化トリアルキルシランを作用させて環化反応を行なうことを特徴とする、一般式



[式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は上記に同じ。]
 15 で表されるキナゾリン-4-オン誘導体の製造方法に係わる。

特に、本発明によれば、塩基が 3 級アミンである上記方法、ハロゲン化トリアルキルシランがクロロトリアルキルシランである上記方法、塩基及びハロゲン化トリアルキルシランの使用量がそれぞれ 3 ~ 20 当量である上記方法、及び反応温度が 0 ~ 100 °C である上記方法が
 20 提供される。

本発明方法により提供されるキナゾリン-4-オン誘導体を表わす上記一般式において、 $R^1 \sim R^6$ で定義される各基としては、次の各基を例示できる。即ち、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を、低級アルコキシ基としては、例えば
5 メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等を、それぞれ例示できる。
10

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、 α -フェネチル、 β -フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、4-ヨードベンジル、2-ブロモ-4-フルオロベンジル、2-フルオロ-4-ブロモベンジル、2-クロロ-4-フルオロベンジル、2-フルオロ-4-クロロベンジル、2-ブロモ-4-クロロベンジル、2-クロロ-4-ブロモベンジル、2-ヨード

15

20

－４－ブロモベンジル、３－クロロ－５－ブロモベンジル、３－ブロモ－５－フルオロベンジル、３－クロロ－５－フルオロベンジル、３－ヨード－５－ブロモベンジル、３－クロロ－５－ヨードベンジル基等を例示できる。

- 5 低級アルケニル基としては、例えばビニル、１－メチルビニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２，２－ジメチルビニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、
- 10 ル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル基等を例示できる。

- ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、２－クロロエチル、３－クロロプロピル、４－クロロブチル、５－クロロペンチル、
- 15 ６－クロロヘキシル基等を例示できる。

- 低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、２－メトキシエチル、３－メトキシプロピル、４
- 20

ーメトキシブチル、5ーメトキシペンチル、6ーメトキシヘキシル基等を例示できる。

低級アルキニル基としては、例えばエチニル、2ープロピニル、3ーブチニル、4ーペンチニル、5ーヘキシ
5 ニル基等を例示できる。

フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ、2ーフェニルエトキシ、3ーフェニルプロポキシ、4ーフェニルブトキシ、5ーフェニルペンチルオキシ、6ー
10 フェニルヘキシルオキシ、4ークロロベンジルオキシ、3ークロロベンジルオキシ、2ークロロベンジルオキシ、4ーブロモベンジルオキシ基等を例示できる。

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、
15 ヘキサメチレン基等を例示できる。

Nーアルキルカルバモイル基としては、例えばNーメチルカルバモイル、Nーエチルカルバモイル、Nープロピルカルバモイル、Nーブチルカルバモイル、Nーペンチルカルバモイル、Nーヘキシルカルバモイル基等を例
20 示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボ

ニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、
5 ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基としては、フェニル基に加えて、例えば
10 2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 4,
15 5-トリメチルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-
20 -メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3

ージメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、
 3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシ
 フェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、2-クロ
 ロ-4-メチルフェニル、4-メトキシ-3-メチル
 フェニル、3-メトキシ-4-メチルフェニル、4-クロ
 ロ-2-メトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシ
 フェニル、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフ
 ェニル基等を例示できる。

また、R⁶ で定義される基の中で、前述した置換基を
有することのあるフェニル基としては、フェニル基に加
えて、例えば 2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、
4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピ
ルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニ
ル、4-ヘキシルフェニル、4-[（ジエトキシホスホ
リル）メチル]フェニル、3-[（ジエトキシホスホ
リル）メチル]フェニル、2-[（ジエトキシホスホ
リル）メチル]フェニル、4-[（ジメトキシホスホ
リル）メチル]フェニル、4-[（ジプロポキシホスホ
リル）メチル]フェニル、4-[（ジイソプロポキシホス
ホリル）メチル]フェニル、4-[（ジブトキシホスホ
リル）メチル]フェニル、4-[（ペンチルオキシホス
ホリル）メチル]フェニル、4-[（ジヘキシルオキシホ
スホリル）メチル]フェニル、

- ル) メチル] フェニル、 4 - [2 - (ジエトキシホスホ
リル) エチル] フェニル、 4 - [3 - (ジエトキシホス
ホリル) プロピル] フェニル、 4 - [4 - (ジエトキシ
ホスホリル) ブチル] フェニル、 4 - [5 - (ジエトキ
5 シホスホリル) ペンチル] フェニル、 4 - [6 - (ジエ
トキシホスホリル) ヘキシル] フェニル、 4 - [(エト
キシフェニルホスホリル) メチル] フェニル、 4 -
[(メトキシフェニルホスホリル) メチル] フェニル、
4 - [(フェニルプロポキシホスホリル) メチル] フェ
10 ニル、 4 - [(ブトキシフェニルホスホリル) メチル]
フェニル、 4 - [(ペンチルオキシフェニルホスホリル)
メチル] フェニル、 4 - [(ヘキシルオキシフェニルホ
スホリル) メチル] フェニル、 4 - [(ベンジルオキシ
エトキシホスホリル) メチル] フェニル、 4 - [[(4
15 -クロロベンジルオキシ) エトキシホスホリル] メチル]
フェニル、 4 - [[(3 -クロロベンジルオキシ) エト
キシホスホリル] メチル] フェニル、 4 - [[(2 -ク
ロロベンジルオキシ) エトキシホスホリル] メチル] フェ
ニル、 4 - [(ジエトキシホスホリル) メトキシ] フェ
20 ニル、 3 - [(ジエトキシホスホリル) メトキシ] フェ
ニル、 2 - [(ジエトキシホスホリル) メトキシ] フェ
ニル、 4 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エトキシ]

フェニル、4-〔3-（ジエトキシホスホリル）プロポキシ〕フェニル、4-〔4-（ジエトキシホスホリル）ブトキシ〕フェニル、4-〔5-（ジエトキシホスホリル）ペンチルオキシ〕フェニル、4-〔6-（ジエトキシホスホリル）ヘキシルオキシ〕フェニル基等を例示できる。

本発明方法における一般式（1）で表わされる化合物（出発物質）の環化反応は、該化合物に、不活性溶媒中、塩基の存在下、ハロゲン化トリアルキルシランを作用させることにより行なわれる。

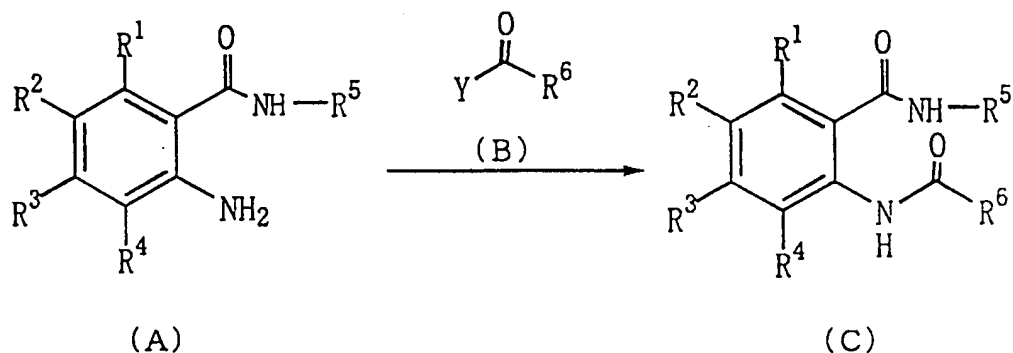
ここで、不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等を使用できる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の3級アミンを好ましく使用し得る。また、ハロゲン化トリアルキルシランとしては、例えばクロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、クロロエチルジメチルシラン、クロロジメチルプロピルシラン、クロロブチルジメチルシラン、クロロトリプロ

ピルシラン、トリブチルクロロシラン、クロロエチルメチルプロピルシラン等のクロロトリアルキルシランを好適に使用できる。

上記ハロゲン化トリアルキルシラン及び塩基の使用量は、特に限定されないが、一般に1～過剰当量、好ましくは3～20当量とするのがよく、反応は通常0～100℃で、0.5～20時間程度で完了する。

尚、本発明における出発物質は、例えば下記反応工程式に示す方法により得ることができる。

10 反応工程式



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。〕

Yはハロゲン原子を示す。〕

上記反応工程式において、化合物(A)と酸ハロゲン化物(B)との反応は、不活性溶媒中、脱酸剤の存在下で実施できる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族炭化水素乃至脂肪族炭化水素類やジエチルエーテル等のエーテル類、ア

セトン、メチルエチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等を使用できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N, 5 N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類を好適に利用できる。

酸ハロゲン化物（B）の使用量は、化合物（A）に対して等モル量～少過剰量とし、脱酸剤の使用量は、化合物（A）に対して等モル量～過剰量とするのがよい。反応は、一般に0℃～室温付近の温度条件下に0. 5～50時間程度を要して行ない得る。

かくして、本発明によれば容易に高収率で所望のキナゾリン-4-オン誘導体を収得できる。得られるキナゾリン-4-オン誘導体は、糖尿病治療剤などの医薬品合成中間体として、またそれ自体糖尿病治療剤有効成分化合物として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明方法20に出発物質として利用する化合物の製造例を参考例として挙げ、次いで本発明方法の実施例を挙げる。

参考例 1

- 4 - [(ジエトキシホスホリル) メチル] 安息香酸
27. 2 g をジクロロメタン 60 ml 及び DMF 2 ml
に懸濁させ、これに塩化チオニル 13. 1 g を加えて 1
時間還流した。反応終了後、放冷した反応混合物を、
5 - (N - メチルカルバモイル) - 5 - クロロアニリン
18. 5 g のピリジン 50 ml 及びジクロロメタン 30
ml 溶液中に、氷冷下攪拌しながらゆっくり滴下した。
滴下終了後、室温で 48 時間攪拌し、反応混合物中に水
50 ml を加え、析出した結晶を濾取し、水で充分洗浄
10 後、乾燥して、ジエチル 4 - { [5 - クロロ - 2 -
(N - メチルカルバモイル) フェニル] カルバモイル }
ベンジルホスホナート 23. 6 g を得た。

実施例 1

- 参考例 1 で得られた化合物 80 g (182. 3 mmol)
15 をトリエチルアミン 221 g (2184. 0 mmol) とジ
クロロメタン 2000 ml に溶かし、室温下に攪拌しな
がらクロロトリメチルシラン 87 g (800. 8 mmol)
をゆっくり滴下した。滴下終了後、40 °C で 17 時間加
熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、残渣に
20 1 規定塩酸 1000 ml を加え、ジクロロメタンで抽出
した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下
に溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを

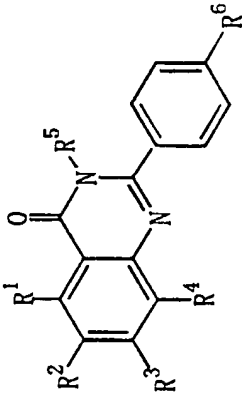
加えて結晶化させ、結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-水より再結晶して、目的とするジエチル 4-(7-クロロ-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン-2-イル)ベンジルホスホナート 88.6 g を得た。

5 実施例 2 ~ 13

参考例 1 及び実施例 1 と同様にして、第 1 表及び第 2 表に記載の各化合物を製造した。各表には、各化合物の構造、融点及び収率を記載する。

尚、表中 M e はメチル基を、E t はエチル基を、P h
10 はフェニル基を示す。

第 1 表

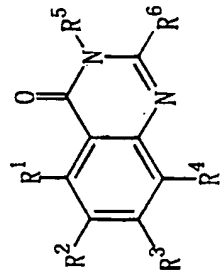


| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-----------|--------|
| 1 | H | H | Cl | H | Me | $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-P(} \text{OEt)}_2 \end{matrix}$ | 142~142.5 | 93 |
| 2 | H | Br | H | H | Et | $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-P(} \text{OEt)}_2 \end{matrix}$ | 73~74 | 66 |
| 3 | H | I | H | H | Me | $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-P(} \text{OEt)}_2 \end{matrix}$ | 143~144 | 81 |

第 1 表 (続き)

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) |
|-----|----------------|----------------|--|----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------|--------|
| 4 | H | H | $\text{MeN}-\text{C}(\text{O})=\text{O}$ | H | Me | $\text{O}=\text{C}(\text{OEt})_2$ | 238~239 | 83 |
| 5 | H | H | $\text{Me}-\text{O}-\text{C}(\text{O})=\text{O}$ | H | Me | $\text{O}=\text{C}(\text{OEt})_2$ | 116~117 | 85 |
| 6 | H | H | H | H | Me | H | 135~136 | 63 |
| 7 | H | H | H | H | Ph | H | 157~158 | 78 |
| 8 | H | H | H | H | $-\text{Cl}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | H | 81.5~82.5 | 65 |
| 9 | H | H | Cl | H | Me | Me | 125~126 | 68 |
| 10 | H | H | Cl | H | Me | $\text{O}=\text{C}(\text{OEt})_2$ | 192~193 | 69 |

第 2 表



| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) | 収率 (%) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|--------|
| 1 1 | H | Br | H | H | Ph | CF ₃ | 146~147 | 73 |
| 1 2 | H | Cl | H | H | Ph | Me | 183~184.5 | 72 |
| 1 3 | H | H | Cl | H | Me | -COOEt | 102.5~103.5 | 71 |

実施例 14 ~ 49

参考例 1 及び実施例 1 と同様にして、第 3 表及び第 4 表に記載の各化合物を高収率で製造することができる。

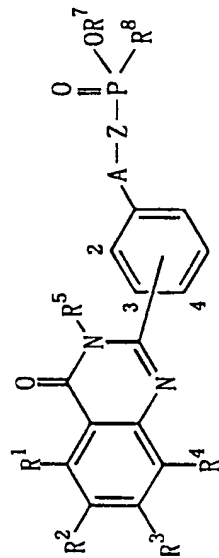
尚、表中 M e、E t 及び P h は前記に同じであり、
5 i P r はイソプロピル基を、A c はアセチル基をそれぞれ示す。

10

15

20

第 3 表

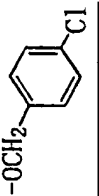


| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁷ | R ⁸ | A | Z | 結合位置 | 融点 (°C) |
|-----|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-----------------|------|-----------|
| 14 | H | Br | Cl | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 144 ~ 145 |
| 15 | H | Br | NO ₂ | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 177 ~ 178 |
| 16 | H | H | CN | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 121 ~ 122 |

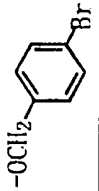
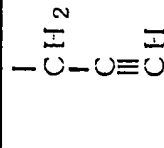
第 3 表 (続き)

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁷ | R ⁸ | A | Z | 結合位置 | 融点 (°C) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------------------------------|------|----------------|
| 17 | H | H | Cl | H | Me | Me | OMe | 単結合 | CH ₂ | 4 | 109~ 110 |
| 18 | H | H | Cl | H | Me | iPr | OiPr | 単結合 | CH ₂ | 4 | 116~ 119 |
| 19 | H | Me | H | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 117~ 118 |
| 20 | H | H | Cl | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 66.5~ 67.5 |
| 21 | H | H | Cl | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 油状物 NMR (1) |
| 22 | H | H | Cl | H | Me | Et | OEt | O | C ₂ H ₄ | 4 | 油状物 NMR (2) |

第 3 表 (続き)

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁷ | R ⁸ | A | Z | 結合位置 | 融点 (°C) |
|-----|----------------|----------------|------------------|----------------|---------------------|----------------|---|-----|-----------------|------|----------------|
| 23 | H | H | Cl | H | Me | Et |  | 単結合 | CH ₂ | 4 | 143 ~ 144 |
| 24 | H | H | Cl | H | Me | Et | -OCH ₂ Ph | 単結合 | CH ₂ | 4 | 油状物 NMR (3) |
| 25 | F | H | H | H | -CH ₂ Ph | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 96 ~ 97 |
| 26 | H | H | H | OMe | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 99 ~ 100.5 |
| 27 | H | H | -CF ₃ | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 51 ~ 52 |
| 28 | H | H | H | H | Ph | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 156 ~ 156.5 |

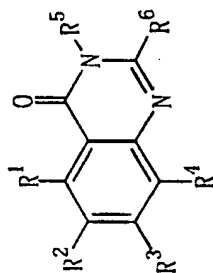
第 3 表 (続き)

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁷ | R ⁸ | A | Z | 結合位置 | 融点 (°C) |
|-----|----------------|----------------|-----------------|----------------|---|----------------|----------------|-----|-----------------|------|-----------------|
| 29 | H | OMe | OMe | H |  | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 103~ 104 |
| 30 | H | H | Cl | H | -OCH ₂ CH ₂ OMe | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 123~ 124 |
| 31 | H | H | Cl | H |  | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 143~ 146 |
| 32 | H | H | Cl | H | Me | Me | OMe | 単結合 | CH ₂ | 4 | 109~ 110 |
| 33 | H | H | NO ₂ | H | Me | Et | OEt | 単結合 | CH ₂ | 4 | 125.5~ 126.5 |

第 3 表 (続き)

| 実施例 | ^1H -NMR (δ : ppm) [CDCl_3] |
|-----|---|
| 21 | 1. 18 (6H, dt, $J=4, 7$) 3. 08 (1H, dd, $J=22, 15$) 3. 44 (3H, s), 3. 67 (1H, dd, $J=22, 15$) 3. 90-4. 02 (4H, m), 7. 32-7. 59 (5H, m) 7. 69 (1H, d, $J=2$), 8. 28 (1H, d, $J=9$) |
| 22 | 1. 37 (6H, t, $J=7$) 2. 35 (2H, dt, $J=19, 7$) 3. 52 (3H, s), 4. 11-4. 20 (4H, m) 4. 27-4. 37 (2H, m), 7. 04 (2H, d, $J=9$) 7. 43 (1H, dd, $J=8, 2$), 7. 53 (2H, d, $J=9$) 7. 71 (1H, d, $J=2$), 8. 24 (1H, d, $J=8$) |
| 23 | 1. 25 (3H, t, $J=7$), 3. 23 (2H, d, $J=22$) 3. 47 (3H, s), 3. 94-4. 15 (2H, m) 5. 04 (2H, d, $J=9$), 7. 35-7. 52 (10H, m) 7. 71 (1H, d, $J=2$), 8. 23 (1H, d, $J=9$) |

第 4 表



| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) |
|-----|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 34 | H | Br | H | H | Ph | -COOEt | 164.5 ~ 165.5 |
| 35 | H | Br | H | H | | Me | 217 ~ 218.5 |
| 36 | H | I | H | H | Ph | Me | 156 ~ 157 |
| 37 | H | NO ₂ | H | H | Ph | Me | 200.5 ~ 222.5 |
| 38 | H | Br | H | H | | Me | 155 ~ 156.5 |
| 39 | H | H | H | H | | Me | 116.5 ~ 117.5 |

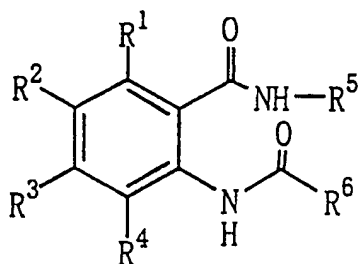
第 4 表 (続き)

| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | 融点 (°C) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|-------------|
| 40 | H | Cl | H | Cl | Ph | Me | 191.5~192.5 |
| 41 | H | H | Cl | Cl | Ph | Me | 238~239.5 |
| 42 | H | Cl | Cl | Cl | Ph | Me | 216.5~217.5 |
| 43 | H | Cl | Cl | H | Ph | Me | 191.5~193 |
| 44 | Cl | H | H | H | Ph | Me | 250以上 |
| 45 | H | AcO | H | H | Ph | Me | 191.5~192.5 |
| 46 | H | H | Cl | H | Ph | Me | 173~174 |
| 47 | H | Br | H | H | Ph | Me | 180.5~182 |
| 48 | H | H | Cl | H | Me | -CH ₂ -Cl | 163~164.5 |
| 49 | H | H | Cl | H | Me | CF ₃ | 120~122 |

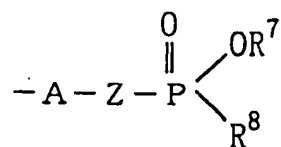
請 求 の 範 囲

1. 一般式

5

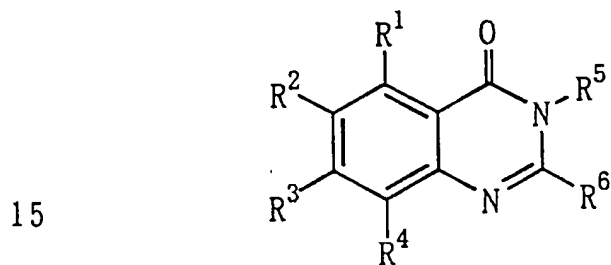


- 〔式中 R¹、R²、R³及び R⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基、N-低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイルオキシ基又はハロゲン置換低級アルキル基を、R⁵は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基、低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基又は低級アルキニル基を、R⁶は低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アルキル基もしくは基



(式中 A は酸素原子又は単結合を、Z は低級アルキレン
 5 基を、R⁷ は低級アルキル基を、R⁸ は低級アルコキシ
 基、フェニル基又はフェニル環上にハロゲン原子を有
 することのあるフェニル低級アルコキシ基を表す) を
 有することのあるフェニル基をそれぞれ示す。]

で表される化合物に、塩基の存在下、ハロゲン化トリア
 10 ルキシルシランを作用させて環化反応を行なうことを特徴
 とする、一般式



15

[式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は上記に同じ。]

で表されるキナゾリン-4-オン誘導体の製造方法。

2. 塩基が 3 級アミンである請求項 1 に記載の方法。

20 3. ハロゲン化トリアルキシルシランがクロロトリアル
 キシルシランである請求項 1 又は 2 に記載の方法。

4. 塩基及びハロゲン化トリアルキシルシランの使用量

が、それぞれ 3 ～ 20 当量である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

5. 反応温度が、0 ～ 100 °C である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

5

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D239/90, C07D239/91

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D239/90, C07D239/91

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 2-282378, A (Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), November 19, 1990 (19. 11. 90), Claim (Family: none) | 1 - 5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 11, 1996 (11. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

November 19, 1996 (19. 11. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 9 6 / 0 2 3 8 8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C 0 7 D 2 3 9 / 9 0, C 0 7 D 2 3 9 / 9 1

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C 0 7 D 2 3 9 / 9 0, C 0 7 D 2 3 9 / 9 1

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | J P, 2-282378, A (日本合成ゴム株式会社), 19. 11月, 1990 (19. 11. 90) 特許請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-5 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 11. 96

国際調査報告の発送日

19.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4 C

8 6 1 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3452